FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 5,20 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 5 mg de rosuvastatina) y 10 mg de ezetimiba.

Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 10,40 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 10 mg de rosuvastatina) y 10 mg de ezetimiba.

Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 20,80 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 20 mg de rosuvastatina) y 10 mg de ezetimiba.

Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 41,60 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 40 mg de rosuvastatina) y 10 mg de ezetimiba.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 190,47 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 190,47 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 190,47 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 195,26 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película
5 mg/10 mg: Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color amarillo claro, con un diámetro aproximado de 10 mm y con la inscripción "EL 5" en una cara.
10 mg/10 mg: Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color beige, con un diámetro aproximado de 10 mm y con la inscripción "EL 4" en una cara.
20 mg/10 mg: Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color amarillo, con un diámetro aproximado de 10 mm y con la inscripción "EL 3" en una cara.
40 mg/10 mg: Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, redondos, de color blanco, con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

un diámetro aproximado de 10 mm y con la inscripción "EL 2" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia primaria:
Rosuvastatina/ezetimiba está indicado como complemento de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con las sustancias individuales administradas de forma concomitante, en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como productos separados.

Prevención de acontecimientos cardiovasculares:
Rosuvastatina/ezetimiba está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) adecuadamente controlados con las sustancias individuales administradas de forma concomitante, en el mismo nivel de dosis que el producto, pero como medicamentos separados.

4.2 Posología y forma de administración

Posología
El paciente debe seguir una dieta baja en grasas adecuada y continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba.

La dosis recomendada es de un comprimido al día.
Rosuvastatina/ezetimiba no es adecuado para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.
Los comprimidos recubiertos con película de rosuvastatina/ezetimiba 5 mg+10 mg, 10 mg+10 mg and 20 mg+10 mg no son adecuados para el tratamiento de pacientes que requieren una dosis de 40 mg de rosuvastatina.

Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares
Rosuvastatina/ezetimiba debe tomarse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares (ver sección 4.5).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rosuvastatina/ezetimiba en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina (ver sección 4.4). La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.
En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg.
Rosuvastatina/ezetimiba 40 mg+10 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina/ezetimiba está contraindicado para todas las dosis (ver las secciones 4.3 y 5.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9) (Ver secciones 4.4 y 5.2.). Rosuvastatina/ezetimiba está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada a rosuvastatina en pacientes de origen asiático (ver las secciones 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg.

Rosuvastatina/ezetimiba 40 mg+10 mg está contraindicado en estos pacientes (ver secciones 4.3 y 5.2).

Polimorfismos genéticos

Se ha demostrado que los polimorfismos SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC y ABCG2 (BCRP) c.421AA se asocian con un aumento de la exposición a rosuvastatina. Para los pacientes que se les conoce que tienen el genotipo c.521CC o c.421AA, se recomienda tomar la mitad de la dosis habitual recomendada y una dosis máxima de 20 mg/10 mg de rosuvastatina/ezetimiba una vez al día (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Dosis en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg (ver sección 4.4).
Rosuvastatina/ezetimiba 40 mg/10 mg está contraindicado en algunos de estos pacientes (ver sección 4.3).

Terapia concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando rosuvastatina/ezetimiba se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir; ver las secciones 4.4 y 4.5).

Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con rosuvastatina/ezetimiba, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante, así como los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5).

<u>Forma de administración</u>

Vía oral.
Rosuvastatina/ezetimiba debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos.
El comprimido debe tragarse entero con un trago de agua.

4.3 Contraindicaciones

Rosuvastatina/ezetimiba está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN) (ver sección 4.4).
- Durante el embarazo, la lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 5.2).
- En pacientes con miopatía (ver sección 4.4).
- En pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.5).
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 4.5).

La presentación de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con factores predisponentes a miopatía/rabdomiólisis. Tales factores son:
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa o fibratos.
- Abuso de alcohol.
- Situaciones en las que puede producirse un aumento de la concentración plasmática de rosuvastatina.
- Pacientes asiáticos.
- Uso concomitante de fibratos (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas cutáneas graves
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.
Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de rosuvastatina/ezetimiba, el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Efectos musculoesqueléticos
En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg.
En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de la creatinina fosfoquinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ezetimiba, cualquier estatina y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante y que se asocie con un aumento del riesgo de rabdomiólisis. Debe advertirse a todos los pacientes que empiecen el tratamiento que comuniquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular (ver sección 4.8).
Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la tasa notificada de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina en el uso posterior a la comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Miastenia gravis
Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Rosuvastatina/ezetimiba debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró o se volvió a administrar la misma estatina o una diferente.

Efectos hepáticos
En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces límite superior normal [LSN]). Las tasas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

notificadas de aumento severo de transaminasas hepáticas durante el uso en fase post-comercialización son más altas con la dosis de 40 mg.
Se recomienda la realización de pruebas hepáticas 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria causada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes del inicio del tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba.
Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda rosuvastatina/ezetimiba en estos pacientes (ver sección 5.2).

Efectos renales
Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8).

La tasa notificada de eventos renales graves en el uso posterior a la comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Se debe considerar una evaluación de la función renal (al menos cada 3 meses) durante el seguimiento rutinario de los pacientes tratados con una dosis de 40 mg.

Medida de la creatina quinasa
No deben medirse los niveles de creatina quinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados.
Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5xLSN) se debe realizar de nuevo la prueba al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CK > 5xLSN, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes del tratamiento
Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina/ezetimiba debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias
- antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- abuso de alcohol
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2)
- uso concomitante de fibratos.

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5xLSN) no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento
Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (> 5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se debería considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con rosuvastatina u otro inhibidor de la HMG-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

CoA reductasa a la dosis más baja, con una estrecha vigilancia del paciente. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatina, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina quinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina/ezetimiba y gemfibrozilo. Debe sopesarse cuidadosamente el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina/ezetimiba con fibratos o niacina frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones. La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada con el uso concomitante de fibratos (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8).

No debe emplearse rosuvastatina/ezetimiba en pacientes con trastornos agudos, graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos graves metabólicos, endocrinos o electrolíticos; o convulsiones no controladas).

Ácido fusídico

Rosuvastatina/ezetimiba no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.
La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.
En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de rosuvastatina/ezetimiba y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Raza

Los estudios farmacocinéticos con rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso rosuvastatina/ezetimiba en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina/ezetimiba (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus
Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC> 30 kg/m^2, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.
En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8 % en rosuvastatina y un 2,3 % en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Fibratos
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos (ver más arriba y las secciones 4.3 y 4.5).
Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo rosuvastatina/ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver secciones 4.5 y 4.8).

Anticoagulantes
Si se añade rosuvastatina/ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente (ver sección 4.5).

Ciclosporina: Ver secciones 4.3 y 4.5.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rosuvastatina/ezetimiba en niños menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Enfermedad hepática y alcohol
Rosuvastatina/ezetimiba debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.
Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y a los 3 meses de su comienzo. Rosuvastatina/ezetimiba debe suspenderse o la dosis debe reducirse si los niveles de transaminasas séricas superan 3 veces el límite superior de la normalidad. La tasa de notificación de acontecimientos hepáticos graves (consistentes principalmente en elevaciones de transaminasas hepáticas) durante el uso en fase post-comercialización es más alta con la dosis de 40 mg de rosuvastatina.
En pacientes con hipercolesterolemia secundaria causada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar la terapia con rosuvastatina/ezetimiba.

Lactosa:
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio:
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones
Ciclosporina: La administración concomitante de rosuvastatina/ezetimiba con ciclosporina está

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

contraindicada debido a la rosuvastatina (ver sección 4.3).
Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver sección 4.3). La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del AUC media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal y alteración renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el AUC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Combinaciones no recomendadas
Inhibidores de la proteasa: Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver sección 4.5 Tabla). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver Secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla).

Inhibidores de proteínas transportadoras: La rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina/ezetimiba con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver Secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4). De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa entre rosuvastatina y fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.
Gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis reductoras de lípidos (> o igual a 1 g / día) de niacina (ácido nicotínico) aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente porque pueden producir miopatía cuando se administran solos.

En pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver sección 4.8). La administración concomitante con fenofibrato o gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 veces y 1,7 veces respectivamente). No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies (ver sección 5.3). No puede descartarse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.
La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada en combinación con un fibrato (ver secciones 4.3 y 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. Ver también sección 4.4.

Otras interacciones
Antiácidos: La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50 % aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

Eritromicina: El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20 % del AUC_{0-t} y una disminución del 30 % de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa.

Antagonistas de la vitamina K: Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.
La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se añade rosuvastatina/ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico, o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (ver sección 4.4).

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): La administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26 % y 34 %, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada. En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Colestiramina: La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción del colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

Ezetimiba/rosuvastatina: el uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba aumenta en 1,2 veces el AUC de rosuvastatina en pacientes hipercolesterolémicos (ver la tabla siguiente). No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 4.4).

Ticagrelor: ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina dio lugar a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

Otros medicamentos: de acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes entre rosuvastatina y digoxina.
En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también tabla debajo): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Posología del medicamento con el que interacciona	**Posología de la rosuvastatina**	**Variación del AUC de rosuvastatina ***
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	10 mg dosis única	↑ 7,4 veces
Ciclosporina de 75 mg a 200 mg, 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Roxadustat 200 mg, días alternos	10 mg, dosis única	↑ 2,9 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Capmatinib 400 mg 2 veces al día	10 mg, dosis única	↑ 2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑2 veces

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fostamatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	↑ 2,0 veces
Febuxostat 120 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 vez al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Tafamidis 61 mg, 2 veces al día en los Días 1 y 2, seguidos de una vez al día en los Días del 3 al 9	10 mg, dosis única	↑ 2,0 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Ezetimiba 10 mg, 1 vez al día, 14 días	10 mg 1 vez al día, 14 días	↑1,2 veces**
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 vez al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 vez al día	No disponible	↑1,4 veces
Itraconazol 200 mg, 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑1,4 veces **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg 3 veces al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20 %
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47 %
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑3,8 veces
Simeprevir 150 mg, 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑2,8 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 2,6 veces
Teriflunomida	No disponible	↑ 2,5 veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg, una vez al día, 7 días	↑ 2,2 veces

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.
El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", disminución como "↓".
**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa.

La combinación no es adecuada para la terapia inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de dosis, si fuera necesario, debe realizarse únicamente con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis apropiadas, se podrá cambiar a la combinación a dosis fija con la concentración adecuada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica
Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Rosuvastatina/ezetimiba está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.
Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

Rosuvastatina:
Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Ezetimiba:
No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo.
Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Lactancia

Rosuvastatina:
Los datos limitados procedentes de informes de casos en la literatura publicada indican que la rosuvastatina está presente en la leche materna humana. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. Debido al mecanismo de acción de la rosuvastatina, existe un riesgo potencial de reacciones adversas en el lactante.

Ezetimiba:
Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche. Se desconoce si ezetimiba se elimina en la leche materna humana.

Fertilidad
No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre los efectos de ezetimiba o de la rosuvastatina sobre la fertilidad en humanos. La ezetimiba no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra, sin embargo, los estudios en animales (perros y monos) sugieren efectos adversos sobre la fertilidad a dosis elevadas (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para determinar el efecto de rosuvastatina y/o ezetimiba sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4 % de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimiba al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo.

Según los datos disponibles, 1.200 pacientes tomaron la combinación de rosuvastatina y ezetimiba en estudios clínicos. Como se informa en la literatura publicada, los eventos adversos comunes más frecuentes relacionados con el tratamiento combinado de rosuvastatina-ezetimiba en pacientes hipercolesterolémicos son aumento de las transaminasas hepáticas, problemas gastrointestinales y dolor muscular. Estos son efectos indeseables conocidos de las sustancias activas. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 5.2).

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); Muy raras (< 1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación órgano sistema	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia[2]		trombocitopenia[5]
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilid ad, incluyendo angioedema[2]		hipersensibilid ad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema)[5]
Trastornos endocrinos	diabetes mellitus[1,2]				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito[3]			
Trastornos psiquiátricos					depresión[2,5]
Trastornos del sistema nervioso	cefalea[2,4], mareos[2]	parestesia[4]		polineuropatía[2], pérdida de memoria[2]	neuropatía periférica[2], alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)[2] mareo[5]; parestesia[5] miastenia grave
Trastornos oculares					miastenia ocular
Trastornos vasculares		sofocos[3]; hipertensión[3]			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos[3]			tos[2], disnea[2,5]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales	estreñimiento[2], náusea[2], dolor abdominal[2,3] diarrea[3], flatulencia[3]	dispepsia[3]; reflujo gastroesofágico[3]; náusea[3] sequedad de boca[4]; gastritis[4]	pancreatitis[2]		diarrea[2] pancreatitis[5]; estreñimiento[5]
Trastornos hepatobiliares			aumento de las transaminasas hepáticas[2]	icteria[2], hepatitis[2]	hepatitis[5], colelitiasis[5], colecistitis[5]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito[2,4], exantema[2,4], urticaria[2,4]			síndrome de Stevens-Johnson [2], eritema multiforme [5], reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia[2,4]	artralgia[3]; espasmos musculares [3]; dolor en el cuello[3]; dolor de espalda[4]; debilidad muscular[4]; dolor en las extremidades[4]	miopatía (incluida miositis)[2], rabdomiólisis[2], síndrome pseudolúpico[2], rotura muscular[2]	artralgia[2]	artralgia[5], miopatía necrotizante inmunomediada[2], alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura [2], mialgia[5]; miopatía/ rabdomiólisis[5] (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios				hematuria[2]	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				ginecomastia[2]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia[2], fatiga[3]	dolor en el pecho[3], dolor[3], astenia[4]; edema periférico[4]			edema[2], astenia[5]
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST[4]	aumento de la ALT y/o AST[3]; aumento de la CPK en sangre [3]; aumento de la gamma-glutamiltransferasa [3]; análisis de función hepática anormal [3]			

[1] La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, triglicéridos elevados, historia de hipertensión) – para rosuvastatina.

[2] Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y una amplia experiencia posterior a la comercialización.

[3] La ezetimiba en monoterapia. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con ezetimiba (N = 2.396) y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo (N = 1.159).

[4] La ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con una estatina (N = 11.308) y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia (N = 9.361).

[5] Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia posterior a la comercialización (con o sin estatina). Debido a que estas experiencias adversas se han identificado a partir de informes espontáneos, sus frecuencias reales no se conocen y no se pueden estimar.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dependiente de la dosis.

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria, desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en < 1 % de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3 % de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un menor incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.
Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.
Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (> 5xLSN), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Efectos hepáticos: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4)

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Valores de laboratorio

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 x LSN, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3 % y del 0,4 % en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo (ver sección 4.4.)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 4 de 1.674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba sola frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola) (ver sección 4.4).

Población pediátrica
La seguridad y eficacia de rosuvastatina/ezetimiba en niños menores de 18 años de edad no se ha establecido (ver sección 5.1).

Rosuvastatina:
En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina kinasa > 10xLSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Ezetimiba: En un estudio realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST (≥ 3 x LSN, consecutivas) en el 3 % (4 pacientes) en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2 % (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2 % (2 pacientes) y 0 % para la elevación de la CPK (≥ 10 x LSN). No se notificaron casos de miopatía.

En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n=138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST (≥ 3 x LSN, consecutivas) en el 1,1 % (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0 % en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK (≥ 10 x LSN). No se notificaron casos de miopatía.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte.

Ezetimiba
En ensayos clínicos, la administración de ezetimiba a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5.000 mg/ kg de ezetimiba en la rata y el ratón y dosis de 3.000 mg/ kg en el perro.

Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con ezetimiba: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves.

Rosuvastatina
No existen datos publicados en la literatura sobre sobredosis de rosuvastatina. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis con rosuvastatina. Se debe monitorizar la función hepática y los niveles de creatina quinasa (CK). No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: modificadores de los lípidos; Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos;
Código ATC: C10BA06

Mecanismo de acción:
Rosuvastatina/ezetimiba contiene ezetimiba y rosuvastatina, dos principios activos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. Rosuvastatina/ezetimiba reduce los niveles elevados de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (ApoB), triglicéridos (TG) y colesterol no de las lipoproteínas de alta densidad (C-noHDL) y aumenta los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) mediante un doble mecanismo de inhibición de la absorción y de la síntesis de colesterol.

Rosuvastatina
La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

Ezetimiba
Ezetimiba pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroles de origen vegetal relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles de origen vegetal). La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en el que se incluyeron 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54 % en comparación con placebo.

Efectos farmacodinámicos
Rosuvastatina
Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 1). Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Tabla 1: *Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb)*
(porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

Dosis	N	C-LDL	C-Total	C-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoAI
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90 % de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

Ezetimiba

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción del colesterol marcado con C14 sin mostrar efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. La administración de ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

Eficacia clínica

Coadministración de rosuvastatina y ezetimiba

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, de 6 semanas de duración se evaluó la eficacia de la ezetimiba (10 mg) añadida a un tratamiento estable con rosuvastatina en comparación con aumentos de la dosis de la rosuvastatina desde los 5 a los 10 mg o desde los 10 a los 20 mg (n = 440). Los datos agrupados demostraron que la ezetimiba añadida al tratamiento estable con 5 mg o 10 mg de rosuvastatina redujo un 21 % el colesterol LDL. Por el contrario, la duplicación de la rosuvastatina a 10 mg o 20 mg redujo un 5,7 % el colesterol LDL (la diferencia entre grupos fue del 15,2 %, p < 0 ,001). Individualmente, la ezetimiba más la rosuvastatina 5 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 10 mg (diferencia del 12,3 %, p < 0,001) y la ezetimiba más la rosuvastatina 10 mg redujo el colesterol LDL más que la rosuvastatina 20 mg (diferencia del 17,5 %, p < 0,001).

Un estudio aleatorizado de 6 semanas se diseñó para investigar la eficacia y seguridad de rosuvastatina 40 mg sola o en combinación con ezetimiba 10 mg en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria (n = 469). Un número significativamente mayor de los pacientes que recibieron rosuvastatina / ezetimiba alcanzaron el objetivo de colesterol LDL ATP III (< 100 mg / dl, 94,0 % vs 79,1 %, p < 0,001) frente a los pacientes que recibieron rosuvastatina sola. Rosuvastatina 40 mg fue eficaz para mejorar el perfil lipídico aterogénico en esta población de alto riesgo.

En un estudio aleatorizado, abierto, de 12 semanas, se investigó el nivel de reducción del LDL en cada grupo de tratamiento (rosuvastatina 10 mg más ezetimiba 10 mg, rosuvastatina 20 mg/ezetimiba 10 mg, simvastatina 40/ezetimiba 10 mg, simvastatina 80/ezetimiba 10 mg). La reducción con respecto al valor basal con las combinaciones de rosuvastatina en dosis baja fue del 59,7 %, significativamente superior a las combinaciones de dosis baja de simvastatina, del 55,2 % (p < 0,05). El tratamiento con dosis alta de rosuvastatina combinada redujo un 63,5 % el colesterol LDL en comparación con el 57,4 % observado con la combinación de simvastatina en dosis alta (p < 0,001).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con este medicamento en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercolesterolemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Terapia de combinación de rosuvastatina y ezetimiba

El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 1,2 veces del AUC de la rosuvastatina en los sujetos hipercolesterolémicos. No es posible descartar una interacción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

farmacodinámica entre la rosuvastatina y la ezetimiba, en cuanto a efectos adversos.

Rosuvastatina

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20 %.

Distribución: la rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90 %, principalmente a la albúmina.

Biotransformación: la rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10 %). Estudios *in vitro* de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50 % menos activo que la rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90 % de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

Eliminación: aproximadamente un 90 % de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina.
Aproximadamente el 5 % se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7 %).
Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad: la exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior que en pacientes adultos con dislipidemia (ver "Población pediátrica" más adelante).

Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la C_{max} en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la C_{max}.
Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza caucásica y de raza negra.

Insuficiencia renal: en un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron un 50 % más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: en un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh.

No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: la disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP, codificadas por el gen *SLCO1B1* (OATP1B1) y el gen *ABCG2* (BCRP). Ciertas variantes de estos genes, como SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA, se asocian con una exposición a la rosuvastatina (AUC) aproximadamente 1,6 veces mayor o 2,4 veces mayor, respectivamente, en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Para los pacientes que se sabe que presentan estos genotipos (SLCO1B1 c.521CC o ABCG2 c.421AA), se recomienda una dosis diaria más baja de rosuvastatina/ezetimiba.

Población pediátrica: dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10-17 o 6-17 años de edad (un total de 214 pacientes) demostraron que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior que en los pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y tiempo en un período de 2 años.

Ezetimiba

Absorción: tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (C_{max}) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimiba. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección.
La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa o sin grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba. Ezetimiba puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7 % y del 88 al 92 % a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Biotransformación: ezetimiba se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como el complejo ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimiba y del complejo ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación: Tras la administración oral de ezetimiba marcada con 14C (20 mg) a voluntarios, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radioactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radioactividad detectables en plasma.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (≥65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimiba. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20 %) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en los hombres y las mujeres tratados con ezetimiba. Por tanto, no se necesita ajustes de dosis en función del sexo.

Insuficiencia renal: tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con alteración renal grave (n=8; CrCl medio < 30 ml/min/1,73 m^2), el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). No se consideró que este resultado fuera clínicamente importante. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con alteración renal.

En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a ezetimiba total de 12 veces.

Insuficiencia hepática: tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5 o 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con deterioro hepático moderado (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con deterioro hepático leve. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (puntuación de Child-Pugh > 9), no se recomienda rosuvastatina/ezetimiba en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica:

las farmacocinéticas de ezetimiba son similares en niños de 6 años de edad o mayores y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en los que se administró ezetimiba junto a estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos que se asocian típicamente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento solo con estatinas. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel de AUC para los metabolitos activos).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro* no se observó que ezetimiba tuviera potencial genotóxico ni cuando se administró sola ni junto con estatinas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad con ezetimiba fueron negativos.
La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no produjo teratogenicidad en la rata. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales).

Rosuvastatina: los datos preclínicos muestran que, de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en ERGh. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ezetimiba: los estudios en animales sobre toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con ezetimiba (≥ 0,03 mg/ kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/ kg/día, la incidencia de colelitiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de la rata macho o hembra, ni fue teratógena en la rata o el conejo, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/ kg/día. La administración concomitante de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embrioletales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido (igual para todas las dosis):

Celulosa microcristalina (E460)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E572)
Povidona (E1201)
Croscarmelosa sódica (E468)
Laurilsulfato de sodio (E487)
Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)

Recubrimiento:

Opadry amarillo (5 mg/10 mg) que contiene:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Talco (E553b)
Óxido de hierro rojo (E171).

Opadry beige (10 mg/10 mg) que contiene:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Talco (E553b)

Vivacoat amarillo (20 mg/10 mg) que contiene:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Talco (E553b)

Opadry blanco (40 mg/10 mg) que contiene:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de 28 y 30 comprimidos recubiertos con película en blíster sellado en frío (OPA/Al/PVC/Al).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Letonia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. 90.894
Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. 90.895
Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. 90.892
Rosuvastatina/Ezetimiba Olpha 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. 90.893

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios